

**Über die Probleme einer
Zirbelfunktion**

Hans Stangl

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÜBER DIE PROBLEME EINER ZIRBELFUNKTION

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Stangl
aus Weiden/Opf.

München 1959



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. M. KAESS
Korreferent:	Professor Dr. K. KOLLE
Dekan:	Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 28.7.1959

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung.	5
A. Die Topik der Zirbel.	7
B. Die Problematik der Zirbelfunktion	7
I. in der experimentellen Forschung	7
1) bei Pinealektomie,	7
2) Injektion und	10
3) Implantation.	11
II. in der klinischen Forschung.	12
1) Pubertas praecox bei Zirbeltumor,	12
2) Epiphysentumor ohne Pubertas praecox,	13
3) Pubertas praecox ohne Epiphysentumor,	14
4) Pubertas praecox ohne Zirbel- oder Zwischenhirn- tumor.	15
C. Diskussion.	17
I. Ergebnisse der experimentellen Forschung.	17
II. Ergebnisse der klinischen Forschung.	18
1) Förderndes Sexualzentrum im Zwischenhirn.	19
2) Das Fehlen von reinen Zirbeltumoren.	20
3) Die Zirbel ist ein funktionsloses Organ?	22
4) Die Zirbel besitzt eine Organfunktion?	24
a. Die Theorie der antigonadotropen Tätigkeit der Zirbel.	24
b. Die Theorie einer androgen-stimulierenden Tä- tigkeit der Zirbel.	29
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	34

EINLEITUNG

In früherer Zeit wurden der Zirbel (Corpus pineale, Epiphyse) verschiedene Funktionen zugeschrieben, die alle rein spekulativer Natur waren (z. B. Saugvorrichtung zur Speicherung des Liquor). Daneben bestand aber auch die Auffassung, es handle sich ähnlich der Hypophyse um ein vollkommen unbedeutendes Organ. Neben der Naturwissenschaft hatte sich auch die Philosophie der Zirbel angenommen und glaubte, in ihr den Sitz der Seele zu sehen.

Ihre eigentliche wissenschaftliche Bedeutung erhielt die Zirbel erst durch die Begründung der modernen Lehre von der Funktion als inkretorisches Organ. Die Begründung der Lehre vom Einfluss der Zirbel auf die Keimdrüsen und die äusseren Geschlechtsmerkmale erfolgte um die Jahrhundertwende durch Klinik und Pathologie im Anschluss an Mitteilungen, welche Pubertas praecox in Verbindung mit pinealen Geschwülsten beschrieben hatten.

Unter Pubertas praecox verstehen wir eine dem Lebensalter vorauseilende Entwicklung der Keimdrüsen bis zu deren Reifung. Sie ist von einer Ausprägung der Geschlechtsmerkmale begleitet und mit allgemeinem Körperwachstum verbunden. Es tritt bei diesem Syndrom eine ausgesprochene Diskongruenz auf. Die Entwicklung der Sexualorgane eilt dem Alter weit voraus, das Grössenwachstum ist um etwa 2 - 3 Jahre beschleunigt, wobei die Kinder ihre Altersgenossen an Grösse überragen. Bei Annäherung an das normale Pubertätsalter wird ein vorzeitiger Verschluss der Epiphysenfugen beobachtet, der nun zum Wachstumsstillstand und späterem Zwergwuchs führt. Während bei peripherer Genese des Syndroms (Nebenieren-, Keimdrüsentumoren) keine geistigen Veränderungen gefunden werden, besitzen die Kinder bei cerebralen Prozessen als Ursache häufig ein Benehmen wie Erwachsene. Es wird meist über eine gewisse Beschleunigung der geistigen Entwicklung berichtet.

Die Mitteilungen, die das Erscheinungsbild der Pubertas praecox mit der Zirbel in Verbindung brachten, lösten Versuche aus, welche diese Beziehung experimentell aufzuhellen und klarzustellen suchten. Die klinische Betrachtung durchforschte an Hand des geforderten Bildes der Pubertas praecox bei Zirbelerkrankung ihre Fälle. Es zeigte sich vielfältige Enttäuschung, denn sowohl bei den klinischen als auch den experimentellen Untersuchungen schien sich die Zirbel oft selbst uneinig über ihre Funktion zu sein. Die Ergebnisse waren sich gegenseitig nicht immer günstig und liessen streitende Meinungen entstehen.

Die Deutung der Pubertas-precoc-Fälle bei einem Zirbeltumor hat manche Veränderung erfahren. Askanazy wollte die Ursache dieses Syndroms in der Natur und als Ausfluss des Tumors sehen, wobei er vor allem an das Teratom dachte. Nach Berblinger würde es sich bei der cerebralen Frühreife fast ausschliesslich um Gewächse in der Zirbel und in wenigen Fällen um den Mangel des Organs handeln. Er verfolgte den Gedankengang, dass mit dem Fehlen der Organtätigkeit die überstürzte somatisch-sexuelle Entwicklung irgendwie ursächlich zusammenhänge. Nach seiner Meinung gehöre die Frühreife zu den Ausfallserfolgen der Zirbel, seien sie nun innersekretorischer oder nervös-regulatorischer Natur. Er glaubte, die Epiphyse wirke in einem Antagonismus zur Hypophyse. Durch die Entdeckung des Sexualzentrums am Boden des 3. Ventrikels entstand die Ansicht, dieses Zentrum würde durch Anomalien der Zirbel beeinflusst und sei am epiphysären Symptomenkomplex beteiligt. Dadurch sei eine primäre Zirbeltätigkeit überhaupt in Frage gestellt.

Auch heute besteht noch keine Klarheit bezüglich einer Zirbelfunktion.

Unsere Aufgabe soll es nun sein, die verschiedenen Meinungen in einer Diskussion einander gegenüberzustellen und eine Koordination zu versuchen. Um die Frage einer Funktion der Zirbel zu untersuchen, ziehen wir die experimentelle und klinische Forschungsrichtung heran. Den Rahmen unserer Diskussion spannt die aktuelle greifbare Literatur.

A. DIE TOPIK DER ZIRBEL

"Die Epiphyse des Menschen stellt ein dorsales Anhangsorgan des Zwischenhirns etwa von der Gestalt eines Pinealzapfens dar, dessen Spitze in dorso-caudale Schrägrichtung weist. Sie verdeckt das Tal zwischen den Colliculi rostrales der Vierhügelplatte. In ihre breite Basis ragt eine durch die sog. obere und untere Lamelle begrenzte Ausstülpung des 3. Ventrikels, der Recessus pinealis, hinein. Die Zirbelbasis ist mit dem Zwischenhirndach durch die erwähnte obere, in die Habenula übergehende Lamelle und die untere Lamelle verbunden, welche sich in die Commissura caudalis fortsetzt. Die Lamina tectoria ventriculi III ist der Dorsalfläche der Zirbel angeheftet. Sie begrenzt die über der Epiphyse gelegene Aussackung des Recessus suprapinealis." (Bargmann)

B. DIE PROBLEMATIK DER ZIRBELFUNKTION

Es wurden

I. in der experimentellen Forschung

viele Versuche unternommen, um eine Funktion der Zirbel herauszustellen oder zu beweisen. Der Vorzug des Experimentes vor der klinischen Betrachtung erwies sich bei der Aufgabe, eine einheitliche Meinung der Forschung bezüglich einer Beziehung zwischen der Zirbel und den Keimdrüsen aufzuzeigen, nicht als grosses Geschenk. Denn die Ergebnisse, die gezeitigt wurden, waren durchaus verschieden.

1) Der grösste Teil der Forschung wurde darauf beschränkt, zu den verschiedensten Zeiten nach Pinealektomie das Keimdrüsengewicht zu bestimmen und so eine Beziehung nachzuweisen.

So fand Horrax bei Versuchstieren, denen die Zirbel extirpiert worden war, gegenüber den Vergleichstieren eine sehr kleine Differenz bezüglich des Körpergewichtes, aber ein auffallend grösseres Gewicht der Genitalorgane.

C. Zoia schnitt 15 - 30 Tage alten Kücken die Zirbel aus und fand beim Männchen eine vorzeitige Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsorgane (Hoden, Kamm), die beträchtlich grössere Dimensionen erreichten als bei den Kontrolltieren. Beim Weibchen beobachtete er keine bemerkenswerten Folgen.

J. Martin erlangte mit seinen Mitarbeitern bei Zirbelexstirpation, die an Rat-

ten, Katzen und Hunden durchgeführt wurde, sexuelle und körperliche Precocität bei Katzen und Hunden. Bei Ratten zeigte sich in einem geringen Masse körperliche Frühentwicklung.

R. Demel entfernte bei 4 Widdern die Zirbel und führte zugleich bei 2 weiteren Tieren dieselbe Operation aus, ohne jedoch die Zirbel zu entfernen. Dazu bestanden 2 unoperierte Tiere als Kontrolle. Die zirbellosen Tiere wurden ein ganzes Jahr am Leben erhalten und beobachtet. Dabei stellte sich heraus: Sie waren in ihrem Benehmen auffallend scheu und machten durch ihre Haltung ganz den Eindruck von Tieren, bei denen das Altern rascher als sonst vor sich gegangen ist. In der Gewichtszunahme waren sie trotz gleicher Pflege und Fütterung weit hinter den Vergleichstieren zurückgeblieben. Dagegen zeigte sich kein Zurückbleiben im Wachstum. Ihr Wollhaar war im Gegensatz zu den Kontrolltieren länger und lanugoartig und fast ausschliesslich marklos. Dazu fand Demel eine Steigerung der Körpertemperatur bei den zirbellosen Tieren. Die Autopsie zeigte, dass ihre Hoden die Keimdrüsen der Kontrolltiere an Grösse und Gewicht überholt hatten. Demel gibt an, dass aus der Versuchsreihe hervorgeht, wenigstens was das makroskopische Verhalten der Keimdrüsen anbelangt, dass der Mangel an Zirbelgewebe Genitalhypertrophie zur Folge hat. Mikroskopisch liess sich kein Urteil fällen, da bei allen Tieren ohne Unterschied bereits reichlich Samenfäden zu sehen waren.

C. J. Shellabarger (1950) entfernte die Zirbel bei 2 Tage alten Leghorn-Küken und fand auffallende Hodenhypertrophie bei der Autopsie, als die Tiere 42, 50, 54, 60 und 70 Tage alt waren. Die operierte Stelle wurde mikroskopisch untersucht, um sich zu vergewissern, dass die Excision vollständig war. Er fand, dass das Hodengewicht nicht vor 42 oder 49 Alterstagen bedeutend anwuchs.

C. Foà hat Hähnchen derselben Rasse operiert und mit Tieren der gleichen Rasse verglichen. Es zeigte sich beim jungen Hahn durch Beseitigung der Zirbel eine raschere und bedeutend üppigere Entwicklung der Hoden und der sekundären Geschlechtsmerkmale. Bemerkenswert war, dass die Organe (Kamm und Hoden) eines operierten Hahnes etwas mehr wogen als die Organe eines nichtoperierten Vergleichstieres, das 88 Tage älter war.

Kitay/Altschule zeigen in ihrem umfassenden, statistisch gearbeiteten Buch, dass Hypertrophie bei Pinealektomie relativ häufig beobachtet wurde, und zwar bei jeder Tierart, welche zu Versuchen herangezogen wurde.

Eine Funktion der Zirbel im Sinne einer hemmenden Wirkung auf die Keim-

drüsenentwicklung kann dagegen Christea nicht finden. Er operierte 30 junge Hähne, von denen 12 längere Zeit (7 Monate) am Leben blieben. Es zeigte sich ein auffallendes Zurückbleiben in der Entwicklung der genitalen Haupt- und Nebencharaktere, wie Kamm, Bart, Sporen, Gesang ect. Auch war der Wuchs der Federn entschieden langsamer als bei den Kontrolltieren. Die Tiere waren träge und zeigten eine bedeutende Atrophie der Hoden. Christea glaubt an eine intime Beziehung zwischen der Zirbel und den Genitalorganen und leitet diese Erscheinungen vom Apinealismus ab.

Desgleichen hatte bei Shellabarger (1952) in einer Versuchsreihe Pinealektomie eine Hemmung des Hodenwachstums zur Folge.

Keine Veränderungen in irgend einer Hinsicht fanden Exner und Boese nach Exstirpationsversuchen an jungen Kaninchen. Sie verzeichneten in ihrer Versuchsreihe eine grosse Mortalität: Bei 95 Tieren starben 75 % innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Operation. Nur bei 17 Tieren war die Exstirpation mit Hilfe des Thermokauters vollständig gelungen, doch auch von diesen lebten nur 6 bis zum Eintritt der Geschlechtsreife. Die übrigen gingen an intercurrenten Krankheiten zugrunde, ohne irgendwelche Änderungen gegenüber den Kontrolltieren zu zeigen. Aber auch bei der Sektion der letzten 6 Tiere liess sich nirgends eine Organveränderung finden, die als Folgeerscheinung der Zirbelexstirpation hätte gewertet werden können.

Hofmann gelang bei 5 von 27 operierten Ratten die vollständige Entfernung der Zirbel, und zwar ohne unmittelbare schwere Krankheitserscheinungen hervorzurufen. Es zeigte sich kein merklicher Einfluss auf die Gewichtszunahme, das Längenwachstum und die Fettentwicklung. Ebenfalls war die Wärmeregulation nach dem Zirbelverlust zu keiner Zeit gestört. Es zeigten sich auch keine sicheren Erscheinungen von verfrühter Geschlechtsreife. Nach ihm sprechen die Ergebnisse gegen die Annahme eines Zusammenhanges zwischen Pinealorgan und Keimdrüsen.

Seine Versuche stehen in Übereinstimmung mit denen von Kolmer und Löwy.

Andersen und Wolf nahmen eine Zirbelexstirpation bei Ratten vor, die zwischen 1 - 3 Tage alt waren. Der Eingriff hatte keinen Einfluss auf das Grössenwachstum, die Pubertätszeit oder das Gewicht von Hypophyse, Schilddrüse, Nebenniere oder Thymus bei beiden Geschlechtern. Er beeinflusste nicht das Wachstum der Hoden bei den männlichen, oder den Eintritt des normalen Oestruscyclus bei den weiblichen Tieren.

2) Versuche mit Injektion von Zirbelextrakt sind ebenso widersprechend und zeigen Ergebnisse von Keimdrüsenhypertrophie, -atrophie und Versuche ohne irgendein Ergebnis.

Rowntree injizierte 5 folgenden Generationen von Ratten täglich intraperitoneal Pinealextrakt und beobachtete: In der ersten Generation war kein anderer Effekt zu ersehen als ein mässiger Gewichtsverlust und eine andeutende Erscheinung der sexuellen Erregung und frühen Fortpflanzung. In der zweiten Generation trat eine deutliche Verzögerung des Wachstums mit einer beschleunigten Keimdrüsenentwicklung auf. In den folgenden Generationen (3. - 5.) fand er verstärkte Wachstumsverzögerung mit Beschleunigung der sexuellen und körperlichen Entwicklung. Die hervorstechendsten Resultate waren frühreifes Zwergwachstum und frühreife Macrogenitosomie. Bei den Ratten der 2. und späterer Generationen erlangten vielleicht weniger als 10 % normales Gewicht oder Grösse. Die frühe Anwendung des wirksamen Extraktes in der Jugend sicherte meist auffallenderes und bleibenderes Zwergwachstum. Die durchschnittliche junge Ratte der 5. Generation war klein, sie war $1/2$ mal kleiner als normal. Sexuelle und körperliche Entwicklung sind beide precox. Besonders der Penis ist im Verhältnis zur Körpergrösse vergrössert. Diese Tiere waren physisch wach und erschienen reizbarer und nervöser als normal.

Die Versuche Rowntree's gehen konform mit den Verfütterungsexperimenten von Mc Cord, bei denen das Endresultat ebenfalls frühreifes Zwergwachstum mit relativer Macrogenitosomia war.

Shellabarger dagegen stellte eine hemmende Wirkung auf eine Frühentwicklung fest. Seine Experimente zeigten, dass die Injektion von Pinealextrakt in pinealektomierten Tieren die vorher entstandene Hodenhypertrophie bedeutend verminderte.

Im Sinne einer Hemmung endete ebenfalls der Versuch von Kitay/Altschule. Sie verabfolgten an 3 Serien von weiblichen Wistar-Ratten ein wässriges Pinealextrakt. Jede Serie schloss eine Kontrollgruppe von gleicher Grösse ein, die mit gleicher Menge von destilliertem Wasser behandelt wurden. Ovar- und Körpergewicht wurde bei allen 3 Serien durch Autopsie am Tage nach der letzten Injektion gemessen. Dabei stellte man bei den Gruppen, die mit Pinealextrakt behandelt worden waren, eine Verminderung des Ovarialgewichtes fest.

Engel fand in seinen Versuchen, dass Ovarien von Tieren, die mit Luteoantin

und Epiphysan behandelt worden waren, keine nennenswerten Veränderungen gegenüber unbehandelten Kontrollen zeigten, während die Eierstöcke der mit Luteoantin allein behandelten Tiere gut entwickelte Corpora lutea zeigten. Bestätigt fühlt er sich in seiner Anschauung, dass das Zirbelextrakt eine antigonadotrope Wirkung besitzt, durch die gleichlautenden Ergebnisse aus seinen früheren Untersuchungen, die an mehr als 400 Tieren durchgeführt worden waren und bei Verabreichung niedriger Epiphysendosen nur ganz wenige Versager zeigten.

Bei Versuchen von v. Kup an weiblichen und männlichen Kaninchen, sowie an jungen Hähnen, denen täglich Rinderzirbel injiziert wurde, stellte sich lediglich eine Abnahme des Körpergewichtes der behandelten Tiere gegenüber den Kontrolltieren heraus.

3) Versuche mit Zirbelimplantation machten Fleischmann und Goldhammer. Sie stellten die Hemmung des sonst regelmässigen Oestrus bei den kleinen Nagetieren durch Implantation von Zirbeln infantiler Tiere fest. Vermisst dagegen wurde jede hemmende Wirkung der Zirbelimplantate gegenüber dem gleichzeitig zugeführten gonadotropen HVL-Hormon. Sie kommen zum Schluss, dass die Zirbel eines infantilen Tieres wohl imstande ist, in die hormonelle Korrelation des Genitalapparates einzugreifen, nicht aber die Wirkung von aussen zugeführten gonadotropen Hormons zu hemmen.

Hölldobler (zit. n. Schulze) hat durch Überpflanzung von Rinderzirbel auf Frosch- und Unkenlarven eine harmonische Entwicklungsbeschleunigung und Wachstumssteigerung bei jungen Larven erzielt. Dies soll besagen, dass ein Überschuss von Zirbelsubstanz eine Steigerung der Wachstums- und Differenzierungsvorgänge zur Folge hat.

Mc Cord erhielt durch Verfütterung kleiner Mengen von Zirbeltabletten an junge Hunde, Meerschweinchen und Hühner eine raschere Gewichtszunahme und eine beschleunigte Entwicklung der Keimdrüsen und Geschlechtsorgane.

Exner und Boese dagegen transplantierten jungen Kaninchen Epiphysen, die rasch resorbiert wurden, aber keinen Einfluss ausübten.

DIE PROBLEMATIK DER ZIRBELFUNKTION

II. in der klinischen Forschung.

Die hier angeführten klinischen Fälle wollen nur als Beispiele dienen. Es kann nicht der Zweck dieser Arbeit sein, eine umfassende Literatur ausführlich zu zitieren.

1) Pubertas praecox bei Zirbeltumor

Horrax und Bailey berichten den Fall eines 12 Jahre alten Knaben, der in einem Jahr der Beobachtung 40 Pfund zugenommen hatte und der sehr schnell gewachsen war. Mit 11 Jahren bekam er ausgebildete sekundäre Geschlechtsmerkmale mit der Stimme eines Erwachsenen. Zuzüglich fiel seine intellektuelle Reife auf. 3 Monate vor Klinikaufnahme hatte der Junge Kopfschmerzen, häufiges Erbrechen, zeitweilig Polyurie und zum Schluss Doppelsehen.

Es fand sich bei der Autopsie in der Pinealregion ein Tumor, der als Pinealom reifen Typus' angesehen wurde. Die Ventrikel waren infolge eines Hydrocephalus internus erweitert, am Boden des 3. Ventrikels wurde ein Tumor von ansehnlicher Grösse festgestellt und als Metastase der Zirbelgeschwulst angegeben.

In einem anderen Fall beschreiben Horrax/Bailey einen 3 Jahre alten Knaben, der etwas zu gross und zu schwer für sein Alter war. Die Zeichen geschlechtlicher Frühreife waren etwas kärglich, doch war die Grösse des äusseren Genitales für das Alter auffallend. Ungewöhnlich war vor allem, dass der Knabe mit 2 Monaten die ersten beiden Zähne bekommen hatte und mit 4 Monaten bereits 7 solche besass. Er sprach mit 8 und ging mit 9 Monaten. Nach dem Bericht der Mutter war er immer besonders intelligent und sehr vorge-rückt für sein Alter. Die ersten Krankheitszeichen begannen akut mit Kopfschmerzen, Schläfrigkeit und Krämpfen.

Bei der Sektion fand sich ein Teratom der Zirbel (mit Knochen, Knorpelstücken, Fett und Haaren), das einen starken Druck auf seine Umgebung ausübte: Kleinhirn, Corpora quadrigemina und Corpus callosum. Es fand sich eine starke Erweiterung der Ventrikel.

Goldzieher berichtet den Fall eines 16-jährigen Knaben, bei dem sich im Verlauf eines halben Jahres schwere Augensymptome, epileptiforme Anfälle und Parese der oberen Extremitäten einstellte. Auffallend war bei dem Knaben die starke Behaarung, sowie die auffallende Grösse der Hoden.

Die Sektion ergab eine walnussgrosse Geschwulst der Epiphyse, die als angioplastisches Sarkom aufgefasst wurde. Die Geschwulst hatte den Aqueductus Sylvii verlegt, war in die Vierhügel eingewachsen und hatte Metastasen reichlich in die Lungen und eine in die Leber gesetzt.

Roer beschreibt den Fall eines 7 Jahre alten Knaben. Den Eltern waren 3 - 4 Monate vor seinem Tode körperliche Veränderungen aufgefallen: Es wuchs eine Schambehaarung, der Penis wurde auffallend länger, der Sohn bekam Stimmbruch und sprach zeitweise mit tiefer Stimme wie ein Mann. Vier Wochen vor seinem Tode war sein vermehrter Durst aufgefallen.

Die Hirnsektion ergab eine prall gefüllte zapfenartige Zyste, die vom Wulst des Recessus pinealis her in den Ausgang des 3. Ventrikels ragte und vor dem Eingang zum Aqueductus Sylvii lag. Von der Zirbel konnte nur mehr ein reiskorngrosser Rest festgestellt werden. Mikroskopische Untersuchungen von Hypophyse, Prostata, Hoden, Nebennieren ergaben keinen über das Normale hinausgehenden Befund. Es fand sich auch keine Spermio-genese des Hodens oder ein besonderer Entwicklungsbefund an der Prostata.

2) Epiphysentumor ohne Pubertas praecox

In einem Fall beschreiben Kalm/Magun bei einem 17-jährigen Jungen ein Pinealom mit ausgedehnter Metastasierung in die subarachnoidalen Liquorräume und in den Boden des 3. Ventrikels. Die Geschwulst hatte den Aqueductus verlegt und die Vierhügelplatte komprimiert. Bei der Sektion zeigten sich die Testes unterentwickelt.

In einem anderen Fall (11-jähriger Knabe) von Kalm/Magun zeigte sich ein gut kirschkerngrosses Pinealom, das bis an den hinteren Rand der Vierhügelplatte reichte und diese komprimierte. Es hatte den Zugang zum Aquädukt verlegt, das Infundibulum war durch metastasierendes Geschwulstgewebe erheblich aufgetrieben.

Es trat in beiden Fällen keine geschlechtliche Frühreife auf. Die klinischen Betrachtungen und histologischen Untersuchungen haben keinen sicheren Anhalt für eine Störung einer möglichen endokrinen Leistung der Zirbel ergeben. Die Symptomatologie lässt sich vielmehr nach den Forschern ausschliesslich als Folge einer Schädigung der anliegenden Hirnteile durch Wachstum und Metastasierung der Geschwulst erklären. Denn die Leitsymptome waren in beiden Fällen Diabetes insipidus und fortschreitende Magersucht. Die Störung des Wasserhaushaltes ging allen anderen Symptomen zum Teil über zwei Jahre voraus. Weitere vegetative Störungen waren Anorexie, Hypotonie, Erniedrigung des Grundumsatzes, Impotenz und allgemeine Adynamie.

Benecke berichtet von einem 16-jährigen Knaben, bei dem die Autopsie eine bösartige teromatöse Geschwulst der Zirbel mit Durchbruch durch den Boden des 3. Ventrikels und Zerstörung der Hypophyse ergab. Die kleinfelgrosse Geschwulst war aus allen drei Keimblättern zusammengesetzt, mit vorwiegend knorpeligen und nervösen Bestandteilen. Zirbelgewebe liess sich nicht nachweisen.

Es bestanden bei dem Jungen keine Erscheinungen von Hypergenitalismus, vielmehr wurde eine mangelhafte Ausbildung des Hodengewebes festgestellt. Auffallend war nur eine starke Zwischenzellwucherung des hypoplastischen Hodens. Benecke glaubt, dass dies nichts mit dem Zirbeltumor zu tun hat, vielmehr Teilerscheinung eines allgemeinen Infantilismus ist. Die akzidentellen Geschlechtsmerkmale entsprachen in ihrer Ausbildung dem tatsächlichen Lebensalter.

3) Pubertas praecox ohne Epiphysentumor

Ein solcher Fall wurde das erste Mal von Schmalz (1925) beschrieben. Er fand bei einem 12 Jahre alten Jungen einen Tumor, der vom Boden des stark erweiterten 3. Ventrikels auszugehen schien. Mikroskopisch beschreibt er den Tumor als zellreiches Neurofibrom. Epiphyse und Hypophyse boten weder makro- noch mikroskopisch krankhafte Veränderungen.

Der Hoden bot mikroskopisch das Bild der Geschlechtsreife und Funktion. Der Penis war ziemlich lang, der Hodensack auffallend gross. Er enthält die beiden fast pflaumengrossen Hoden.

Saar beschreibt einen weiteren Fall von Pubertas praecox, bei dem sich an der Hirnbasis ein Tumor fand, der die Gegend des 3. Ventrikels vollkommen ausfüllte und den Boden desselben stark gegen die Hirnbasis vorwölbte. Von den Corpora mamillaria war nichts mehr zu finden, während Hypophyse und Hypophysenstil unverändert an der Unterfläche des Tumors hingen. Die histologischen Untersuchungen ergaben ein zellreiches, stark ödematöses Gliom mit multiplen Blutungen.

Die Zirbel war makro- und mikroskopisch ohne Besonderheiten. Das Zirbelparenchym war in gewöhnlicher Form und Ausdehnung vorhanden.

Bei Lange-Cosack (1951) findet sich der Fall eines Knaben, bei dem die Sektion ein hühnereigrosses Gewächs ergab, das vom Boden des 3. Ventrikels ausgehend, nahezu den gesamten 3. Ventrikel ausfüllte. Im Tumor waren die Lamina terminalis und die Corpora mamillaria aufgegangen. Lange-Cosack ergänzt den vordem erhobenen Befund "Astrocytom" insofern, als sich dieses auf dem Boden einer hyperplastischen Missbildung entwickelt habe. Es spricht

für sie auch der Grund dafür, dass die ersten Anzeichen von Pubertas praecox, die man bei Ausschluss aller anderen in Frage kommenden Möglichkeiten mit dem Tumor in Zusammenhang bringen muss, bereits bei der Geburt bestanden haben. Die Grösse des Tumors wird auf das Astrocytenwachstum zurückgeführt.

Das klinische Bild war von drei Hauptsymptomen bestimmt: Enorm verfrühte Geschlechtsreife, Krampfanfälle (nach Lange-Cosack bei den anatomischen Befunden verständlich, ohne einen genauen Herd dafür verantwortlich machen zu können), und hochgradiger Schwachsinn, der auf ausgedehnte Entwicklungsstörungen der Hirnrinde zurückgeführt wird.

4) Pubertas praecox ohne Zirbel- oder Zwischenhirntumor

ist z.B. von Hellner beschrieben.

Dieser Fall von Precocität fand sich in Begleitung mit Diabetes insipidus, sowie doppelseitiger Stauungspapille mit Übergang in Atrophie. Das Ventrikulogramm zeigte leichten Hydrocephalus internus an.

Auf Grund des klinischen Erscheinungsbildes wurde die Diagnose Epiphysentumor erhoben. Sie zeigte sich jedoch nicht bestätigt. Bei der Sektion fand sich eine diffuse, besonders um das Ventrikelsystem lokalisierte tuberkulöse Encephalitis. Eine Nebennieren- oder Keimdrüsengeschwulst wurde ausgeschaltet.

Kitay und Altschule haben 1954 eine das Zirbelproblem betreffende umfassende Literaturangabe veröffentlicht, welche die amerikanische, japanische und europäische Literatur umgreift, und haben sie statistisch gefasst und ausgewertet. Eine kurze Zusammenfassung sei zur klinischen Betrachtung wiedergegeben.

Gesamtzahl der bekannten

Zirbeltumorfälle:

606

Davon sind in Einzelheiten be-
schrieben:

475

männlich

weiblich

360

115

Gesamtzahl der Zirbeltumoren,
beobachtet bis zum 16. Le-
bensjahr:

178

männlich

weiblich

145

33

davon:

parenchymale Tumoren

72

19

nicht-parenchymale Tumoren

73 (49%)

14

Zirbeltumoren in Verbindung mit

Pubertas praecox:

46

46

-

parenchymale Tumoren

10 (22%)

-

nicht-parenchymale Tumoren

36 (78%)

-

C. DISKUSSION

1. Ergebnisse der experimentellen Forschung

Rowntree mag im Sinne vieler Forscher sprechen, wenn er meint, dass die klinischen Überlegungen kein Material abgeben, das zur Erforschung des Zirbelproblems etwas Bedeutendes beisteuert. Nichtsdestoweniger hätten die klinischen Ergebnisse anregend auf die Laboratoriumsforschungen gewirkt. Demgegenüber spart auch die klinische Forschung nicht mit ihrem Urteil, dass die experimentellen Ergebnisse einander zu sehr widersprechen und keine klare Folgerung bezüglich einer Funktion der Zirbel zulassen. Nach Martin ist die auffallendste Eigenschaft der verfügbaren experimentellen Literatur betreff Funktion der Zirbel die Tatsache, dass sie umfangreich, verwirrend und nicht überzeugend ist.

Die Ergebnisse nach Pinealektomie berichten relativ häufig von einer Hypertrophie der Keimdrüsen. So wird dies in unseren obigen Fällen von Horrax, Zoia, Martin, Demel, Shellabarger und Foà angegeben. Christea dagegen kann dies nicht finden, sondern stellt als auffallendes Gegenteil eine Atrophie fest.

Zur Beurteilung der Pinealektomie ist mit Kitay/Altschule zu sagen, dass bei diesem Verfahren die Erforschung der Zirbel sehr behindert ist. Neben der Tatsache, dass diese Forschung zu keinem absolut einheitlichen Ergebnis führt, sondern auch gegensätzliche Erfolge zulässt, kommt der Umstand, dass Pinealektomie mit einer grossen Mortalität der Versuchstiere verbunden ist. So hat nach Kitay/Altschule kein Forscher eine Serie von pinealektomierten Tieren beobachtet, die gross genug für eine statistische Auswertung ist. Ausserdem kommt bei einem operativen Eingriff die Unsicherheit hinzu, ob die Zirbel auch ganz zerstört wurde. Dies ist für die Deutung eines folgenden Erscheinungsbildes nicht ohne Bedeutung. Dazu ergibt sich noch die Möglichkeit einer falschen Deutung durch sekundäre Verletzung wichtiger Zentren durch Blutungen oder ziehende Narben.

Einen Erfahrungsfortschritt hat nach Kitay/Altschule ebenfalls verhindert, dass es noch keine Standardmethoden gibt, Pinealextrakt zu präparieren und zu verwenden. So ergibt sich z. B. für Engel aus seinen Versuchen der Beweis, dass die Pinealis eine antagonistische Wirkung zur Hypophyse und damit eine hemmende Wirkung auf die Keimdrüsen besitzt. Shellabarger findet ebenfalls für das Pinealextrakt eine hemmende Wirkung auf die Entwicklung der Keimdrüsen. Dem steht gegenüber der sehr ausführliche und eindrucksvolle Versuch

von Rowntree, nach dem in Übereinstimmung mit Versuchen von Mc Cord intraperitoneal gegebenes Pinealextrakt eine fördernde Wirkung auf die sexuelle und körperliche Entwicklung besitzt.

Bei Versuchen mit Zirbelimplantation stellen Fleischmann/Goldhammer eine Entwicklungshemmung des Implantates fest, Hölldobler dagegen eine Beschleunigung, ebenfalls Mc Cord nach Verfütterung von Zirbeltabletten. Bei Exner und Boese verlief eine Transplantation ohne jegliches Ergebnis.

Die meisten Ergebnisse der Versuche deuten an, dass die Zirbel in einem funktionellen Zusammenhang mit den Keimdrüsen steht. Wir sehen jedoch, dass sich nur auf Grund der experimentellen Untersuchungen keine Funktionsweise der Zirbel absolut ableiten und bestimmen lässt. Die Ergebnisse sind zu widersprechend. Es ist auch nicht möglich, der Zirbel konkret die Aufgabe eines Antagonisten zur Hypophyse bezüglich der Geschlechtsentwicklung zuzuweisen. Es kann sich für uns immer nur eine wahrscheinliche funktionelle Beziehung zwischen Epiphyse und Keimdrüsen ergeben, die zu beweisen und ihre Funktionswege zu erforschen noch weiterer Forschung überlassen bleiben muss.

II. Ergebnisse der klinischen Forschung

Überschauen wir die klinischen Fälle von Zirbeltumoren, so fällt ohne Zweifel als herausragendes Merkmal eines Krankheitsprozesses im Epiphysenbereich das Auftreten von Pubertas praecox auf. Dieses Syndrom wurde ursprünglich ausschliesslich mit der Zirbel in Verbindung gebracht. Die Bedeutung der Zirbel bezüglich dieses Syndroms begann sich jedoch zu mindern, als Schmalz (1925) einen Tumor am Boden des 3. Ventrikels fand, der die Erscheinungen der Pubertas praecox bewirkt hatte, wobei weder Epiphyse noch Hypophyse irgendwelche krankhaften Veränderungen gezeigt hatten. Ähnliche Fälle wurden in der Folgezeit öfter beschrieben, u. a. von Saar, Lange-Cosack, Stutte. Damit verlagerte sich das Gewicht einer Erklärung der Pubertas praecox in den Bereich des Zwischenhirns, da man eine Beziehung zwischen Zirbel und Zwischenhirn anzunehmen begann, nach der eine vorzeitige Geschlechtsreife in Verbindung mit einem Zirbeltumor funktionell nicht von der Zirbel, sondern nur sekundär von ihr bestimmt zu sein schien.

1) Förderndes Sexualzentrum im Zwischenhirn

Lange-Cosack kommt auf Grund tabellarischer Untersuchung bekannter, ihrem eigenen Fall ähnlichen Fällen zur Feststellung, dass in allen daraufhin untersuchten Angaben diese Tumoren des Zwischenhirns, welche eine Pubertas praecox hervorrufen, - auch wenn sie eine erhebliche Ausdehnung erreichen - von einem verhältnismässig umschriebenen Bezirk des ventromedialen Hypothalamus ihren Ausgang nehmen. Im übrigen wachsen sie rein verdrängend. Hypothalamische Symptome treten nach Lange-Cosack ausser der verfrühten Geschlechtsentwicklung bei den kleineren Tumoren ganz zurück, während sie bei grösseren Tumoren häufig sind, was auf sekundäre Druckwirkung des sich vergrössernden Tumors auf den Rest des Hypothalamus zurückgeführt wird. Zumal, da diese Symptome fast nie das Krankheitsbild einleiten, sondern erst im weiteren Verlauf hinzukommen. Lange-Cosack kommt durch ihre Untersuchungen weiterhin zu der Feststellung, dass es eine Kerngruppe dieser Tumoren mit einer grossen Menge ausgereifter Nervenzellen und Nervenfasern gibt, welche Ähnlichkeit mit Zellelementen zeigen, die normalerweise im Tuber cinereum vorkommen. Sie weist dringend darauf hin, dass es nicht richtig ist, von einer "Zerstörung" zu sprechen, auch wenn der hypophysennahe Teil des Tuber cinereum im Tumor aufgeht. Es liege vielmehr eine pathologische Vermehrung des Parenchyms des Tubers, eine hyperplastische Missbildung vor.

Ein Überblick über die Literatur lässt Orthner zwei Typen solcher Missbildungen unterscheiden:

- a) Kleine, nervenzellhaltige Geschwülste des ventromedialen Hypothalamus von eindeutigen Missbildungscharakter, und
- b) grosse Tumoren, in denen die ebenfalls vorhandene Hyperplasie der nervösen Strukturen durch eine Gliawucherung mehr oder weniger verdeckt wird.

Bei der Frage der Pathogenese der Pubertas praecox in diesen Fällen geht Lange-Cosack davon aus, dass es infolge der hyperplastischen Missbildung zu einer Überschussproduktion von Nervenzellen und Nervenfasern gekommen ist. Nach Orthner macht der Hypothalamus zu Beginn der Pubertät die in früher Kindheit gegenüber dem Gonadotropin sehr unempfindlichen Keimdrüsen plötzlich empfindlicher. Sind nun die hypothalamischen Strukturen durch eine Missbildung vervielfacht, so werden die Keimdrüsen bereits in früher Jugend sensibi-

lisiert und reagieren schon auf jene geringen Mengen des Hypophysenstoffes, die zu dieser Zeit in den Kreislauf gelangen. Damit wird auch die hochgradige Vorverlegung der sexuellen Entwicklung bei diesen Tumoren verständlich.

Mit Bustamente und Weisschedel hat Spatz im hypophysennahen kleinzelligen Gebiet im Tuber cinereum bei infantilen Kaninchen zahlreiche Ausschaltungen sowohl an männlichen wie auch an weiblichen Tieren vorgenommen. Als die Kontrolltiere mit 7 Monaten geschlechtsreif wurden, erwiesen sich die Keimdrüsen und infolgedessen auch der übrige Geschlechts-trakt der Versuchstiere als infantil. Er kommt zum Schluss, dass im hypophysennahen Tuber cinereum ein die Keimdrüsenreifung positiv beeinflussendes Sexualzentrum liegt.

Bustamente (zit. n. Spatz) konnte auf diese Weise bei erwachsenen Tieren Keimdrüsenatrophie hervorrufen. Die Adenohypophyse, welche intakt geblieben war, konnte ihren Einfluss auf die Keimdrüsen nicht mehr entfalten, offenbar weil ein Zentrum fehlte, auf das sie normalerweise einwirkt.

Nowakowsky löste durch Reizung des Tuber cinereum beim Kaninchen Ovulation aus, was er ebenfalls als Beweis für das Existieren eines entwicklungs-fördernden Sexualzentrums im Zwischenhirn ansieht.

2) Das Fehlen von reinen Zirbeltumoren

Nachdem somit ein förderndes Geschlechtszentrum im hypophysennahen Teil des Tuber cinereum offenkundig ist, sind die meisten Forscher geneigt, der Zirbel eine Bedeutung bezüglich einer hemmenden Wirkung auf die sexuelle Entwicklung, wie sie vor allem von Berblinger vertreten wurde, wieder abzusprechen. Denn es konnte nie ein Zirbeltumor nachgewiesen werden, bei dem auf Grund seiner Lage und seiner Grösse hätte erwiesen werden können, dass die gezeitigten Symptome reine Epiphysensymptome ohne irgendwelche sekundäre Nebenwirkung auf die Umgebung waren. Hat die Neubildung in der Zirbel eine gewisse Grösse erreicht, so wirkt sie verdrängend und komprimierend auf die angrenzenden Teile des Mittel- und Kleinhirns. Die Vierhügel werden abgeflacht, besonders deren vordere Prominenzen, der Aqueductus Sylvii wird zusammengepresst, woraus sich als Folge ein Hydrocephalus internus ergibt.

Die Symptome, die sich aus einer

Schädigung des Mittelhirns, oder aus einer
Schädigung des Kleinhirns ergeben,

haben nur diagnostischen Wert. Wichtig dagegen wäre es für uns, eine Beeinflussung des Hypothalamus durch einen

Hydrocephalus internus occlusus oder durch

Metastasierung des Zirbeltumors

in diese Gegend ausschalten zu können.

Nach Orthner kann ein chronischer Hydrocephalus internus sich auf die Geschlechtsentwicklung beschleunigend, aber auch hemmend auswirken. Dabei gehe oft eine Periode vorzeitiger Pubertätserscheinungen einer genitalen Unterfunktion voraus. Als Erklärung wird der durch den Hydrocephalus verursachte Druck auf den Hypothalamus angegeben. Nach Orthner ist die Ausweitung des 3. Ventrikels mit einer Verdünnung des Tuber verbunden. Dabei werden die für die Sexualreifeung verantwortlichen Strukturen zunächst auseinandergezogen, gereizt, nicht aber geschädigt. Bei zunehmender Druckschädigung jedoch trete eine Umkehr der klinischen Erscheinungen, eine Lähmung ein (Druckatrophie). Pathologisch bedeutsam erscheinen Orthner auch die tiefgreifenden Formveränderungen der suprasellären Hypophyse, deren hohler Teil durch die Entfaltung des Recessus gleichsam in die Wand des 3. Ventrikels miteinbezogen wird. Die Dehnung und Ausdehnung des Trichters dürfte nach ihm den Stoffaustausch an der adenoneurohypophysären Kontaktfläche erleichtern.

Auf die Fälle von Metastasierungen der pinealen Tumoren weist Zülch, wonach nach zahlreichen Beschreibungen Absiedelungen in die Meningen, Hirnnerven, Cauda equina, Spinalganglien und Ventrikelwände vorkommen. Nach Orthner können Tumoren des Hypothalamus, die nicht zu den hyperplastischen Missbildungen im Sinne Lange-Cosacks gehören, zu einer leichten Frühreife führen ("Erweckung" durch Tumorreiz). Häufiger ist allerdings nach ihm eine Hemmung der Geschlechtsentwicklung durch Zerstörung des fördernden Geschlechtszentrums, wie es sich in unseren angeführten Fällen bei Kalm/Magun und Benecke verhalten dürfte.

Wenn in einem klinischen Fall eine cerebrale Pubertas praecox vorliegt, so lässt sich damit nicht sofort auf eine Epiphysengeschwulst schliessen. Zu einer solchen Annahme bedarf es stets noch besonderer Bestätigung. Wir sehen dies am Falle von Hellner, bei dem die Diagnose: Zirbeltumor erhoben, aber durch die Autopsie nicht bestätigt gefunden wurde, da es sich um eine diffuse, besonders um das Ventrikelsystem lokalisierte tuberkulöse Encephalitis handelte. Es dürfte sich hier wohl um eine Aktivierung des Hypophysen-Hypothalamus-Systems durch einen Entzündungsreiz handeln. Dass das hypothalami-

sche Sexualzentrum verhältnismässig leicht zu erhöhter Tätigkeit zu stimulieren sei, will Orthner aus einer Feststellung folgern, wonach nach Luftfüllung der Liquorräume erhöhte Sexualhormonausschüttung erfolgte.

Angesichts des hypothalamischen Sexualzentrums wollen wir theoretisch zwischen einer diencephalen und pinealen Unterform der cerebral bedingten Pubertas praecox unterscheiden.

Es bestehen heute bezüglich der Funktion der Zirbel zwei Anschauungen, die wir nun untersuchen wollen:

1. Die Zirbel ist funktionslos.
2. Die Zirbel ist kein blosser Hirnanhang, sondern ein tätiges Organ.

3) Die Zirbel ist ein funktionsloses Organ?

Die diencephale Form der Pubertas praecox, wie oben von Schmalz, Saar und Lange-Cosack repräsentiert, zeigt uns ein förderndes Sexualzentrum im hypophysennahen Teil des Tuber cinereum. Eine Beteiligung der Zirbel und der Hypophyse ist dabei nach den vielfältigen Untersuchungen ausgeschlossen. Der Umstand, dass das Bild der Pubertas praecox bei Zirkelerkrankungen meist mit einem Verschlusshydrocephalus verbunden ist, bestimmt viele Forscher bei ihrer Beurteilung einer Precocität bei Zirkeltumoren. In unseren oben angegebenen Fällen finden wir einen internen Hydrocephalus bei Horrax/Bailey, Goldzieher und Roer. In allen Fällen hat die Zirbel durch ihr verdrängendes Wachstum den Aquaeductus Sylvii komprimiert oder den Zugang dazu verlegt.

Für Orthner gilt, wie bereits erwähnt, der Gedankengang, dass ein Verschlusshydrocephalus durch einen Zirkeltumor eine Wirkung auf das am Boden des 3. Ventrikels sich befindende Sexualzentrum ausübt und dadurch eine Pubertas praecox hervorrufen kann. Bei kritischer Betrachtung kann man nach ihm die überwiegende Mehrzahl der Pubertas-paercox-Fälle bei Zirkelgeschwülsten als wahrscheinlich hypothalamisch ausgelöst betrachten. Und zwar, dass die Ursache nicht in der Zirbel selbst liegt, sondern nur im Verschlusshydrocephalus. Bestärkt wird seine Ansicht durch das Vorkommen genitaler Hemmung bei Epiphysentumoren. Diese Fälle kann man nach ihm, soweit der Tumor den Hypothalamus nicht direkt durch Metastasierung zerstört hat, zwanglos in eine Abteilung "Druckatrophie des Hypothalamus durch Hydrocephalus" einreihen.

Jores findet es ebenfalls wahrscheinlicher, dass die Zirbeltumoren sekundär, auf indirektem Wege durch Druck- und Veränderungserscheinungen auf hypothalamische Zentren eine Pubertas praecox auslösen. Für ihn ist eine primäre Ursache der Zirbel nicht gegeben. Primär ist für ihn ein Zentrum im Zwischenhirn. Er anerkennt deswegen nur eine diencephale Form der cerebralen Precocität und sieht eine Funktion der Zirbel nur in seinem Verschluss-hydrocephalus.

Gestützt wird diese Ansicht durch manche klinischen Erscheinungen, die eine Druckwirkung eines Hydrocephalus bei einem Zirbeltumor auf die Wandung des 3. Ventrikels verständlich machen. Die Möglichkeit einer Reizung des grobanatomisch unveränderten Zwischenhirns durch Zirbeltumoren wird z. B. durch die gelegentlich zu beobachtende Kombination von Epiphysengeschwulst und einer Störung des Wasserhaushaltes beleuchtet. So war im Falle von Roer vier Wochen vor dem Tode des Patienten der vermehrte Durst aufgefallen. Nachdem der Patient 14 Tage sowie einen Tag vorher mit Kopfschmerzen, Erbrechen und Teilnahmslosigkeit erkrankte, was nach Roer den Schluss auf einen akuten Verschluss des Aquaeductus zulässt, kommt Roer zur Annahme, dass schon während des Cystenwachstums durch vermehrte Liquorproduktion oder einen Ventilverschluss ein Hydrocephalus mittleren Grades bestanden haben muss. Dieser könne ebenso wie der Wolkenschädel, der sich bei der Sektion fand, bestimmt älter als 14 Tage angenommen werden. Dies würde sich mit dem Beginn der körperlichen Veränderungen 3 - 4 Monate vor dem Tode des 7 Jahre alten Knaben decken. Roer nimmt die Entstehung der Pubertas praecox seines Falles durch einen Reiz auf das Tuber cinereum durch erhöhten Liquordruck an, womit auch die Störung des Wasserhaushaltes und die anderen hypothalamischen Symptome zu erklären sind.

Auch in den Fällen von Horrax/Bailey finden sich in Verbindung mit Pubertas praecox Zeichen einer Zwischenhirnschädigung durch inneren Hydrocephalus. Dabei liegen vor allem im ersteren Falle die Zeichen der Precocität und die der Zwischenhirnschädigung zeitlich gesehen nicht allzu weit auseinander, sodass die hypothalamische Ursache der Precocität nicht unangezeigt erscheint. Es kommt allerdings hier noch hinzu, dass sich am Boden des 3. Ventrikels eine Metastase von ansehnlicher Grösse fand, die theoretisch ebenfalls als Reizursache angesehen werden könnte.

Dass Metastasierungen der Pinealis im allgemeinen hemmend auf die Geschlechtsentwicklung durch ihre zerstörende Tätigkeit wirken, sehen wir am Falle von Benecke, sowie Kalm/Magun bestätigt. Die hypothalamischen

Symptome sind auf die Alteration der vegetativen Zentren am Boden des 3. Ventrikels durch die Metastasierung zurückzuführen. Nach der Ansicht von Kalm/Magun hat, soweit die Literatur zu übersehen sei, bei keinem Pinealom mit ausgeprägten endokrin-vegetativen Störungen die Metastasierung in diese Gegend gefehlt.

Erwähnen wir noch einmal die Möglichkeit der Absiedelung von pinealen Tumoren in den 3. Ventrikel und das Infundibulum, sowie die Möglichkeit einer Einwirkung eines bestehenden Hydrocephalus auf vegetative Zentren des Zwischenhirns und damit auch auf das diencephale Sexualzentrum, so verstehen wir die Ansicht, die viele Forscher bewegt, bei Fällen von Pubertas praecox in Verbindung mit Zirbeltumoren, in deren Gefolge sich meist ein Hydrocephalus findet, die Precocität nicht primär der Zirbel zuzuschreiben. Die Vertreter dieser Ansicht bezeichnen die Zirbel als - wenigstens in dieser Hinsicht - nicht funktionierendes Organ. Für sie liegt die negative Aufgabe der Epiphyse, wie sie Orthner angeführt hat, darin,

1. dass sie bei tumoriger Entartung durch Behinderung des Liquorabflusses fast stets einen Hydrocephalus internus bewirkt, der einerseits über eine Intensivierung des hypophysär-hypothalamischen Kontaktes zu Pubertas praecox und anderen Reizerscheinungen, andererseits durch Druckatrophie des Hypothalamus zu vegetativen Ausfallserscheinungen führen kann,
2. dass die Pinealome zu Abrissmetastasen im Liquor cerebrospinalis neigen, die sich als "ektopische Pinealome" besonders leicht am Boden des 3. Ventrikels ansiedeln und infiltrierend weiterwachsen.

4) Die Zirbel besitzt eine Organfunktion?

Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir auf die

a. Theorie der antgonadotropen Tätigkeit der Zirbel

eingehen, wie sie vor allem Berblinger in seiner Arbeitshypothese aufgestellt hat. Nach dieser Theorie, die er ausdrücklich nur als Arbeitshypothese gesehen wissen will, stehen sich Hypophyse und Epiphyse in antagonistischer Tätigkeit gegenüber.

Die Funktionswege im hypophysär-hypothalamischen System haben vor allem Spatz und seine Mitarbeiter herauszustellen versucht. Sie fanden für die Regulation der Vorgänge des Wasserhaushaltes als humoral-zentrifugalen Vorgang, sowie die Steuerung der Sexualität als nervös-zentripedalen Vorgang eine Ein-

heit dieses Systems. Die Möglichkeit eines zentripetalen Verbindungsweges zwischen Hypophysenvorderlappen und Zwischenhirn bezüglich der Sexualentwicklung hat vieles für sich und führt zur Erklärung mancher Gegebenheiten.

Die anatomischen Unterlagen sieht Spatz in den "Spezialgefäßen" und ihrer engen Verbindung mit den zarten Nervenfasern des Hypophysenstils. Die anatomischen Befunde werden funktionell so gedeutet, dass hier durch die im Blut der Adenohypophyse befindlichen Hormone ein Reiz auf die Nervenendigungen, die als Chemorezeptoren wirken, ausgeübt und zu den Zentren im Zwischenhirn auf dem nervösen Wege übertragen wird. Da diese Nervenfasern zu den Zentren führen, von denen aus die Sexualität gesteuert wird, muss von diesen der Reiz auf die Sexualdrüsen auf nervösem Weg über das Rückenmark übertragen werden. Als Bahn wird der Tractus parendymalis gedacht.

Gegen die Annahme eines umgekehrten Reizweges, vom Sexualzentrum zum HVL zur Ausschüttung von Gonadotropinen, spricht zunächst, dass anatomisch gesehen die Bahn fehlt, welche diesen Reiz zum HVL führen könnte. Weiter fällt auf, dass weder Stieldurchtrennung noch eine Zerstörung des Sexualzentrums einen Einfluss auf den HVL ausübt. Er bleibt histologisch vollkommen intakt.

Mit dieser Theorie des zentripetalen Funktionsweges finden die sonst kaum erklärbaren Fälle von Pubertas praecox bei einer hyperplastischen Missbildung gerade jener Kernregionen des hypothalamischen Sexualzentrums eine befriedigende Erklärung. Die Entwicklung wäre also auf nervöse Stimulierung der Keimdrüsen durch die hyperplastischen Tumoren des Tuber cinereum zurückzuführen. Damit kommt dem unmittelbaren Blutweg des hypophysären Gonadotropins eine Bedeutung zu. Nach der Spatz'schen Auffassung führt die Hypertrophie des Kerngebietes des Tuber zu einer Sensibilisierung der Keimdrüsen, sodass nunmehr der in normaler Weise erfolgende Reiz durch die Hormone in verstärkter Weise beantwortet wird.

Die Ausreifung der Keimdrüsen scheint demnach primär vom Zentrum im Zwischenhirn abhängig zu sein. Eine Stimulierung der Keimdrüsen durch Gonadotropine ist nach Jores, wie aus Tierversuchen bekannt ist, nur von einem Alter ab möglich, welches verhältnismässig dicht vor der Pubertät liegt. Es scheint nach ihm daher kaum erzielbar, bei einem Neugeborenen durch Gonadotropine eine Stimulierung der Keimdrüsen bis zur Reife zu erzielen. Für ein wirkliches Zentrum im Tuber cinereum und nicht nur für eine Zwischen-

station, welche Reize aufnimmt und weitergibt, spricht auch die Tatsache, dass bisher bei keinem Adenom der Hypophyse eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung gefunden wurde. Die Hypophyse macht sich nur negativ im Sinne einer Unterfunktion oder eines Ausfalles bemerkbar. Diese Tatsache wird von vielen Forschern zumindest als verwunderlich angesehen.

Angesichts der Tatsache eines fördernden Geschlechtszentrums drängt sich die

Frage nach einem antagonistischen Zentrum

auf, das diesem das Gleichgewicht hält. Orthner schaltet eine Hemmungs-einrichtung seitens des Grosshirns aus. Wenn überhaupt ein die Sexualentwicklung hemmendes Zentrum besteht, dann nach ihm nicht im hypophysennahen Teil des Tuber cinereum. Für Orthner bietet sich theoretisch die Vorstellung an, dass das "Nahrungszentrum" im lateralen Tuber, durch dessen Ausschaltung Appetitlosigkeit erzeugt wurde, dem fördernden Zentrum antagonistisch entgegenwirkt. Ein solcher Beweis ist gegeben, wenn durch Ausschaltungen im lateralen Tuber, die aber das mediale Feld verschonen, bei infantilen Tieren eine Pubertas praecox erzeugt wird. In dieser Richtung unternahm V. Gaupp einen Versuch. Sie erzielte bei Ausschaltungen im Gebiet der Corpora mamillaria bei einigen Kaninchen eine verfrühte Geschlechtsreife. Nach Gaupp sind jedoch diese Beobachtungen nicht eindeutig zu werten, da Schwankungen bezüglich des Eintritts der Geschlechtsreife auch bei Tieren eines Wurfes bestanden. Ein antagonistisches Zentrum konnte sie nicht finden. Auch Spatz konnte durch Ausschaltungen im Zwischenhirn keine Pubertas praecox erreichen. Er vermutet ein antagonistisches Zentrum in der Nachbarschaft der Epiphyse. Vom morphologischen Standpunkt aus gibt es nach ihm höchst auffallende Analogien im Bau von Hypophyse und Epiphyse nebst ihrer zentralnervösen Umgebung. Nach ihm spricht immer noch manches dafür, dass die Zirbel bezüglich der Geschlechtsreifung zur Adenohypophyse antagonistisch eingestellt ist.

Wir wollen einmal untersuchen, welche Möglichkeit sich für die Funktion der Zirbel aus einer statistischen Auswertung der Epiphysentumoren ergibt. Wir stützen uns dabei auf Kitay/Altschule (1954).

Sie berichten von der Gesamtzahl der Zirbeltumorfälle (606), die histopathologisch in 25 (!) verschiedenen Tumortypen beschrieben wurden. Neoplasmen in Verbindung mit dem Syndrom der Pubertas praecox wurden bei vielen Zelltypen gefunden. Hauptsächlich aber schliessen sie parenchymale Tumoren worunter Kitay/Altschule Pinealom (Pinealoblastom), Adenom und einfache

Hypertrophie verstehen -, sowie gemischte Tumoren und Stützgewebetumoren ein.

Das Syndrom der Pubertas praecox wurde bei 46 Patienten mit bestätigten Zirbeltumoren beobachtet. Alle diese Patienten waren Knaben unter 16 Jahren. Die gesamte Anzahl von Pinealtumoren bei Kindern bis 16 Jahren beträgt 178. 145 entfallen davon auf Knaben.

Die Hypothese, dass die sexuelle Frühreife, verbunden mit einem pinealen Herd, nur durch Druck auf den Hypothalamus erzeugt wurde, kann nach den beiden Forschern nicht die Tatsache erklären, dass das Auftreten von nichtparenchymalen Tumoren bei Pubertas praecox 78 % beträgt, während ihr allgemeines Auftreten sich nur auf 49 % beläuft. Die frühere Hypothese, dass die Zirbel ein endokrines Organ ist und seine Sekretion die geschlechtliche Entwicklung hemmt, steht nach ihnen im Einklang damit, dass Pubertas praecox gewöhnlich von nichtparenchymalen Tumoren begleitet ist. Das zahlreiche Vorkommen des Syndroms bei diesen Tumoren spricht nach ihnen für die Abnahme oder den Verlust der Zirbelfunktion, da diese Neoplasmen das Zirbelparenchym zerstören. Die Tatsache, dass dieses Syndrom gelegentlich bei parenchymalen Tumoren auftritt, kann für sie durch die Möglichkeit erklärt werden, dass solche Tumoren nicht notwendigerweise sezernieren. Nach dem Bericht der Forscher haben einige Berichte die Pinealome mit Pubertas praecox als aus so undifferenzierten und nekrotischen Zellen beschrieben, dass Sekretion höchst unwahrscheinlich erscheint.

Mit dieser Rechnung der Wahrscheinlichkeit ist aber allein wenig getan. Das Hauptargument, das gegen eine Zirbeltätigkeit geführt wird, ist der innere Druck bei Aquaeductusverschluss durch eine pineale Geschwulst und damit die sekundäre Wirkung auf den Hypothalamus.

Druck bei Hydrocephalus, ausgelöst durch einen Pinealtumor, kann bei der Frage nach der Entstehung der Pubertas praecox nicht ausgeschlossen werden. Es fragt sich aber, ob damit für alle Pubertas-praecox-Fälle nur der interne Hydrocephalus verantwortlich zu machen ist. Die Schwierigkeit der Beurteilung liegt darin, dass - wie Lange-Cosack anführt - in der Literatur zwar die histologischen Befunde des Tumors zu finden sind, aber eine histologische Untersuchung des Tuber cinereum nur in den wenigsten Fällen vorgenommen worden ist. In keinem Fall liegt eine serienmässige Untersuchung des Zwischenhirns vor. Dies ist jedoch unbedingt notwendig, wenn die Frage entschieden werden soll, ob am Vorkommen der pinealen Genese der Pubertas praecox festzuhalten ist, oder ob die Pubertas praecox bei Zirbeltumoren nur einen Sonderfall der hypothalamischen Form darstellt.

Die relative Häufigkeit von Pubertas praecox bei Zirbeltumoren.

Gegen eine rein hypothalamisch ausgelöste Form der Pubertas praecox bei Zirbeltumoren wird angeführt, dass sexuelle Frühreife bei Hydrocephalus anderer Genese im Verhältnis zu seiner Häufigkeit doch selten zu beobachten ist. Denn es bleibt nach dieser Ansicht die Frage ungeklärt, warum nicht jeder interne Hydrocephalus, z.B. bei den so zahlreichen Kleinhirngliomen, mit einer Pubertas praecox im Kindesalter einhergeht. Die Frage bleibt offen, auch wenn man sie damit zu erklären versuchen würde, dass die Zirbel durch ihre Lage mehr als das Kleinhirn prädestiniert erscheint, durch verdrängendes Tumorwachstum einen Verschlusshydrocephalus zu bewirken.

Lange-Cosack stellt die Hypothese auf, nach welcher die Entstehung der Precocität bei Hydrocephalus von der Dauer und der Stärke des inneren Druckes abhängt. Nach dieser Hypothese ist bei hinreichend langer und starker Druckwirkung auf das Tuber, wobei jedoch nicht die Zellgruppen des Sexualzentrums zerstört wurden, bei Kindern eine Pubertas praecox zu erwarten.

Mit einer solchen Erklärung sehen wir zwar die Möglichkeit, dass das hypothalamische Sexualzentrum durch Druck zu beeinflussen ist, es lässt sich jedoch damit nicht behaupten, dass in jedem Falle die Pubertas praecox auf diese Weise zu erklären ist. Denn nicht immer scheint der innere Druck bei gleicher Veranlagung (Dauer und Stärke) zu denselben Ergebnissen zu führen. Berblinger z.B. weist auf beschriebene Fälle von Zirbelgewächsen hin, bei denen mehr oder weniger grosse Teile des Parenchyms zerstört worden waren und bei denen sich keine Vergrösserung der Geschlechtsorgane fand, obwohl ein Hydrocephalus mit Symptomen einer Mittelhirnschädigung bestand. Er schliesst, dass eine Aufhebung der Zirbeltätigkeit nicht vorgelegen haben kann. Er berichtet weiterhin den Fall eines 35-jährigen Mannes mit auffallend starker Körperbehaarung und übermässiger Entwicklung der äusseren und inneren Genitalien. Es zeigte sich ein Zirbeltumor, eine Erweiterung der Hirnkammern und eine Ausbuchtung des Zwischenhirnbodens, die er jedoch nicht stärker fand, als sie auch sonst bei Hydrocephalus unabhängig von Geschwülsten und Zeichen genitaler Hypertrophie oft vorkommt.

Es lässt sich nicht angeben, wieweit der Druck bei Pubertas praecox durch seinen Einfluss auf den Hypothalamus massgebend ist, und es lässt sich in keinem Fall entscheiden, wieweit eine Einflussnahme auf den Zwischenhirnboden stattgefunden hat. Gegen eine pineale Ursache der Precocität kann damit kein absoluter Beweis geführt werden. Allerdings ist es auch kein ab-

soluter Beweis für eine Zirbelfunktion. Sie kann jedoch hypothetisch nicht ausgeschaltet werden.

Diese Unsicherheit der Beurteilung der Pubertas-praecox-Fälle bei Epiphysengeschwülsten zeigt sich in den, meist sehr kurzen, Abhandlungen in der Literatur, wobei erklärt wird, dass ein grosser Teil dieser Fälle als hypothalamisch verursacht sich erklären lasse. Damit ist bereits ausgedrückt, dass dies nicht in allen Fällen zu gelingen scheint und hier somit eine pineale Ursache in Frage kommt.

Theoretisch verbleiben uns damit 2 Komponenten, die bei einem Zirbeltumor zu Pubertas praecox führen können:

1. Innerer Druck mit einer Reizung des hypothalamischen Sexualzentrums,
2. Pineale Ursache.

Diese beiden Komponenten sind für die 46 Fälle von Precocität bei pinealen Geschwülsten verantwortlich zu machen. Übrig bleiben immerhin bei Knaben 99 Fälle, die bei Zirbeltumor keine vorzeitige Geschlechtsreifung nach sich gezogen haben. Für sie kann theoretisch eine Erklärung gefunden werden

1. durch Schwund des spezifischen Zirbelparenchyms bei gleichzeitiger Zerstörung des hypophysennahen Teiles des Tuber cinereum durch metastasierendes Zirbelgewebe oder durch Zerstörung der Hypophyse durch infiltrierendes Wachstum. Durch diese Zerstörungen wird der Ausfall der Zirbelfunktion aufgehoben und tritt nicht in Erscheinung.
2. Eine weitere Erklärung kann darin liegen, dass ein chronischer Hydrocephalus sich nicht nur fördernd, sondern auch hemmend auf die Geschlechtsentwicklung ausüben kann durch Druckschädigung und Druckatrophie des diencephalen Zentrums.
3. könnte noch darauf hingewiesen werden, dass in manchen Fällen vielleicht eine unvollständige Zerstörung des spezifischen Zirbelgewebes der Grund war, warum keine Pubertas praecox im klinischen Bild aufgetreten ist.

b. Die Theorie einer androgen-stimulierenden Tätigkeit der Zirbel.

Die Theorie einer hemmenden Tätigkeit der Zirbel auf die geschlechtliche Entwicklung hat trotz zahlreicher experimenteller Untersuchungen und klinischer Erwägungen zu keinem konkreten Ergebnis geführt, das es zulassen würde, der Zirbel eine genaue Aufgabe im Bereich des körperlichen Gesche-

hens zuzuweisen. Doch gibt es neben vielen Ergebnissen, die unschlüssig sind, genug Daten, welche anzeigen, dass wahrscheinlich eine funktionelle Beziehung zwischen Zirbel und Keimdrüsen besteht, auch wenn sie bisher nicht zu definieren war.

Die Theorie einer antigonadotropen Tätigkeit der Pinealis hat, wie Orthner anführt, heute an Boden verloren. Sie wird verdrängt von einer neuen Theorie, welche nicht mehr das auffallende Vorkommen des Syndroms der Pubertas praecox bei Zirbeltumoren an sich zum Ausgangspunkt nimmt. Der Schluss nach einer anderen Funktionsweise wird hier angesichts der scheinbaren Spezialität dieser Erscheinung gezogen, nämlich, dass Pubertas praecox verbunden mit pinealen Tumoren bisher nur bei Knaben und nicht auch bei Mädchen aufgetreten ist. Es bleibt nach Orthner zu erwägen, ob es hormonell aktive, nur die männliche Geschlechtsentwicklung fördernde Geschwülste der Zirbel gibt.

33 Fälle von Mädchen (bis zu 16 Jahren) sind bei Kitay/Altschule statistisch angeführt, die bei einem Zirbeltumor keinerlei Zeichen von Pubertas praecox gezeigt hatten. Die Erklärung, das Ausbleiben dieses Syndroms bei Mädchen sei darauf zurückzuführen, dass eben Zirbeltumoren bei Mädchen selten zu beobachten seien, hält Orthner nicht für ausreichend, da prozentual wenigstens einige Fälle von Precocität auftreten hätten müssen. Vielmehr sucht er eine Erklärung im Geschlechtsunterschied in der Histogenese.

Charles Dunn stellt dem Zirbelsyndrom das Albright-Syndrom gegenüber und versucht eine Erklärung der Tatsachen, dass sich Pubertas praecox beim Albright-Syndrom nur bei Mädchen, dagegen beim Zirbelsyndrom nur bei Knaben findet.

"Charakteristisch sind für das Albright-Syndrom eine nicht generalisierte, das Knochensystem häufig einseitig befallende, cystische Markfibrose, eine mit Hypertelorismus verbundene Hyperostose der Schädelbasis und ausgedehnte milchkaffee-farbene Hautpigmentationen." (Orthner). Ausserdem ist es beim weiblichen Geschlecht sehr oft mit sexueller Frühreife verbunden. Diese zeigt nach Orthner die charakteristischen Kennzeichen der hypothalamischen Pubertas praecox, nämlich stets gleichgeschlechtliche Ausprägung und keine Hormonausscheidung, die das Mass normaler Reife überschreitet, wobei sie wie bei der hyperplastischen Missbildung sehr früh einsetzt.

Einen Erklärungsversuch unternimmt Charles Dunn. Nach ihm ist offenbar der Mechanismus, welcher bei Knaben die Pubertät bewirkt, von dem Mechanismus allgemein verschieden, der zur weiblichen Pubertät führt. Dunn

und Mitarbeiter suchen eine Erklärung für diese Diskrepanz darin, dass das luteinisierende Hormon des HVL zur Vermännlichung (androgen formation) und das follikelstimulierende Hormon zur Ausbildung des weiblichen Geschlechtes (estrin formation) führt. Es scheint ihnen möglich, dass es sich hier wegen einiger hypothalamischer Störungen bei diesem Syndrom um eine verfrühte Produktion des follikelstimulierenden Hormons, nicht aber des luteinisierenden Hormons handelt. Die autopsischen Ergebnisse der Forscher vom kompletten Fehlen von frischen oder alten Corpora lutea bei diesem Syndrom sind nach ihnen vielleicht übereinstimmend mit dieser Hypothese, da diese Körper das luteinisierende Hormon für ihre Produktion benötigen.

Einen Erklärungsversuch unternimmt auch Orthner. Darnach scheint es sich bei diesem Syndrom um eine Hemmung der Androgenbildung zu handeln. Denn andererseits findet sich manchmal bei Knaben eine sexuelle Unterentwicklung, die mit Fettsucht einhergeht, sowie vielleicht durch ein Zuviel an weiblichen Hormonen eine Gynäkomastie. Die auch beim männlichen Geschlecht beobachtete Skelettreife spricht für ihn eher für eine abnorme Vermehrung oestrogenetischer Substanzen als für eine generelle Verminderung der Sexualhormone.

Eine wirkliche Einsicht in die Entstehungsweise dieser eigenartigen Form der Frühreife beim Albright-Syndrom ist, wie Orthner anführt, zur Zeit nicht möglich. Ihr steht auf der anderen Seite die Eigenart des Zirbelsyndroms gegenüber.

Nach Jost soll unter der Kontrolle eines hormonellen oder humoralen Faktors die Umformung der indifferenten Gonadenanlage in Testis oder Ovar erfolgen. Es erhebt sich für Orthner die Frage, ob die Anregung zur Bildung des embryonalen Androgens, die zur männlichen Histogenese führt, etwas mit der Funktion der Zirbel zu tun hat oder ob es möglich ist, dass Geschwülste der Zirbel oder Teratome dieser Gegend hormonelle Impulse aussenden, die nur auf die männlichen Gonaden ansprechen.

Vielleicht kann die alte "onkogene" Theorie Askanazys doch für einen Teil der Pubertas-precoc-Fälle bei pinealen Tumoren angewandt werden. Interessant werden bei solcher Betrachtung die ausführlichen experimentellen Untersuchungen von Rowntree (siehe Seite 10). Diese Versuche erstrecken sich über fünf folgende Generationen von Ratten, denen täglich intraperitoneal Pinealextrakt injiziert wurde. Bereits ab der zweiten Generation fand sich eine deutliche Verzögerung des Wachstums mit einer beschleunigten Keimdrüsenentwicklung. In der ersten Generation war noch kein auffallender Ef-

fekt zu erkennen. Rowntree urteilt selbst, dass diese Versuchsreihe etwas Neues in der Biologie darstellt. Es sei ungewöhnlich interessant, dass lang anhaltender Gebrauch von Zirbelextrakt, durchgeführt durch mehrere Generationen, ein neues Bild von der Wirkung des Zirbelextraktes ergebe.

Die Theorie der androgen-stimulierenden Tätigkeit der Zirbel kann nur andeutungsweise wiedergegeben werden. Weiteres darüber zu berichten ist heute nicht möglich. Diese Theorie scheint jedoch das Wesen der Zirbel besser zu treffen als die antigonadotrope Theorie. Es muss weiterer Forschung überlassen bleiben, die Frage der Zirbelfunktion und ihrer Funktionsweise nach dieser Theorie dem Versuch einer Erklärung zu unterziehen.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden in dieser Arbeit nach einer topographischen Angabe über die Zirbel die experimentelle und klinische Zirbelfunktionsforschung dargelegt. In der Diskussion unternehmen wir den Versuch, die aus dieser Forschung resultierenden Meinungen über eine pineale Tätigkeit zu untersuchen. Dabei kommen wir zu dem Ergebnis, dass eine genaue Angabe über eine Funktion der Zirbel heute noch nicht gemacht werden kann. Es gibt jedoch genug Daten, welche uns eine Beziehung der Epiphyse zur geschlechtlichen Entwicklung anzeigen. Im Versuch ihrer Klärung wird dabei die Theorie der antigonadotropen pinealen Tätigkeit, die zu keinem konkreten Ergebnis führen konnte, durch eine neue Theorie abgelöst. Diese ist aufgebaut auf einer offenkundigen Beziehung der Pubertas-precoc-Fälle bei pinealen Geschwülsten zum männlichen Geschlecht und sieht die Funktion der Zirbel als spezifisch zur männlichen Geschlechtsentwicklung.

Es handelt sich dabei jedoch immer noch um die primäre Frage einer Funktion überhaupt. Deshalb ist eine Fragestellung nach der Art dieser Funktion, ob nervös oder hormonell, heute noch nicht angebracht.

LITERATURVERZEICHNIS

- Andersen, D.H. and A. Wolf:
Pinealoctomy in rats, with a critical survey of the literature.
J. Physiol. 81 (1934) : S. 49 - 62
- Askanazy, M.:
Die Zirbel und ihre Tumoren in ihrem funktionellen Einfluss.
Frankf. Z. Path. 24 (1920) ' S. 58
- Bargmann, W.:
Hand. d. mikroskop. Anat. d. Menschen 6, 4
Berlin (1943) : S. 309 - 483
- Benecke, Erich:
Über die funktionelle Bedeutung der Zirbelgeschwülste
Virch. Arch. 297 (1936) : S. 26 - 39
- Berblinger, W.:
Physiol. u. Path. d. Zirbel.
Realenzyklopädie d. ges. Heilk. 14 (1930) : S. 245 - 312
- Berblinger, W.:
Neue Deutsche Klinik X (1932) : S. 790 - 797
- Christea, Griguriu:
Die Genitalorgane und die Zirbeldrüse.
Münch. med. Wschr. 60 (1913) : S. 1051
- Demel, Rudolf:
Experimentelle Studie zur Funktion der Zirbeldrüse.
Arb. neur. Inst. Wien 30 (1927) : S. 13 - 26
- Engel, Paul:
Zur Frage d. horm. Wirkung der Zirbeldrüse.
Klin. Wschr. 15 (1936) : S. 1281
- Exner, A. und J. Boese:
Über experimentelle Exstirpation der Glandula penealis.
Dtsch. Zschr. Chir. 107 (1910) : S. 182 - 186
- Fleischmann, W. u. H. Goldhammer:
Nachweis einer oestrushemmenden Substanz in der Zirbeldrüse junger Rattenweibchen.
Klin. Wschr. 13 (1934) : S. 415
- Fleischmann, W. u. H. Goldhammer:
Zur Frage der hormonellen Wirkung der Zirbeldrüse.
Klin. Wschr. 15 (1936) : S. 1047 - 1048

- Foà, C.: Neue Experimente über die Physiologie der Zirbel-
drüse.
Wien. med. Wschr. 84 (1934) : S. 1149 - 1153
- Gaupp, Vera: Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen zur
Frage der Geschlechtsreifung.
Mschr. Kinderheilk. 98 (1950) : S. 207 - 209
- Goldzieher, M.: Über eine Zirbeldrüsengeschwulst.
Virch. Arch. 213 (1913)
- Hellner, Hans: Über Pubertas praecox im bes. die hypothalam.
Form.
Med. Klinik 48 (1936) : S. 1619 - 1621
- Hofmann, Ernst: Zur Frage der inneren Sekretion der Zirbeldrüse bei
der Ratte.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 209 (1925) : S. 685 -
692
- Horrax, G. and P. Bailey:
Tumors of the pineal body.
Arch. of Neur. and Psych. 13,4 (1925) : S. 423-470
- Jores, Arthur: Krankheiten der Hypophyse und des Hypophysen-
Zwischenhirnsystems.
Hand. d. Inneren Medizin (1955) : S. 8 - 365
- Jost, Alfred: Problems of fetal Endocrinology.
Recent Progress in Hormone Research VLII New York
(1953) : S. 379 - 419
- Kalm, Heinrich u. Rolf Magun:
Beitrag zur Klinik u. path. Anatomie der Pinealome.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 164 (1950) : S. 453
- Kitay, J. and M.D. Altschule:
The Pineal Gland.
Harvard University Press, Cambridge, Mass. (1954)
- Kolmer, W. und R. Löwy:
Beiträge zur Physiologie der Zirbeldrüse.
Arch. ges. Physiol. 196 (1922) : S. 1 - 14

- Kup, v. J.: Der Zusammenhang zwischen der Zirbeldrüse und den anderen endokrinen Drüsen.
Frankf. Z. Path. 502 (1937) : S. 152 - 189
- Lange-Cosack: Verschiedene Gruppen der hypothalamischen Pubertas praecox.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 166 (1951) : S. 499 - 545
- Lange-Cosack: Verschiedene Gruppen der hypothalamischen Pubertas praecox.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 168 (1952) : S. 237 - 266
- Marburg, O.: Neue Studien über die Zirbeldrüse.
Arb. neur. Inst. Wien 23, I (1920)
- Marburg, O.: Die Physiologie der Zirbel.
Handb. d. norm. u. path. Physiol. XVI, 1 (1930)
- Mc Cord: zit. nach Rowntree.
- Marin, John: Experimental and Clinical Observations on the Syndrome of Obstruction of the Pineal Gland.
Arch. Neur. Psychiat. 44 (1940) : S. 1146 - 1148
- Nowakowsky, H.: Zur Auslösung d. Ovulation durch elektr. Reizung d. Hypothalamus beim Kaninchen u. ihre Beeinflussung durch Rückenmarksdurchschneidung.
Acta neurovegetativa 1, 13 (1950)
- Orthner, Hans: Path. Anatomie u. Physiologie d. hypophysär-hypothalamischen Krankheiten.
Handb. d. spez. u. path. Anat. u. Hist. 13, 5 (1955) : S. 677 - 693
- Roer, H.: Plötzlicher Tod durch Zirbelcysten bei einem Kind mit Pubertas praecox.
Zentralblatt f. Neurochir. 16, 4 (1956) : S. 229 - 235
- Rowntree, L.G.: Pineal gland in health und disease.
The Cyclopedia of Medicine, Surgery, Specialities X Philadelphia (1954) : S. 635 - 638
- Saar, Heinrich: Pubertas praecox bei Gliom des Zwischenhirns.
Frankf. Z. Path. 50 (1937)

- Schmalz, A.: Über einen Fall von Hirntumor mit Pubertas praecox.
Beitr. path. Anat. 73 (1925)
- Schulze, Werner: Der Einfluss d. inkretor. Drüsen und des Nervensystems auf Wachstum und Differenzierung.
Handb. d. norm. u. path. Physiol. XVI, 1 (1930)
- Shellabarger, C.J.: Pinealectomy vs. pineal injection in the young cockerel.
Endocrinology 51 (1952) : S. 152 - 154
- Spatz, H.: Neues über die Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus.
Acta neurovegetativa III (1952) : S. 5 - 45
- Stutte, Hermann: Pubertas praecox bei hyperplastischer Fehlbildung des Tuber cinereum.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 164 (1950) : S. 157 - 172
- Zoia, C.: Demonstration von Tieren, denen die Zirbeldrüse entfernt wurde.
Zbl. allg. Path. 25 (1914) : S. 789
- Zülch, K.J.: Handb. d. Neurochir. III (1956) : S. 346 - 360
- Horrax, G.: Studies of the pineal gland.
Arch. Int. Med. 17 (1916) : S. 607 - 647

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Professor Dr. Max KAESS für die Überlassung des Themas. Herzlichen Dank auch der Bayerischen Staatsbibliothek München und der Münchner medizinischen Bibliothek, die mir durch ihre Literatur diese Arbeit ermöglichten.

L E B E N S L A U F

Am 23. Juli 1933 wurde ich, Hans Stangl, als Sohn des Buchhändlers Anton Stangl und seiner Ehefrau Maria, geb. Schnabl, in Weiden/Opf. geboren.

Nach dem Besuch von vier Klassen der Volksschule in meiner Vaterstadt trat ich im Herbst 1943 in das humanistische Gymnasium in Weiden über und beendete es nach 9 Jahren mit der Reifeprüfung.

Die beiden ersten anschliessenden Semester verbrachte ich an der Hochschule in Regensburg beim Studium der katholischen Theologie. Nach einem weiteren Semester an der Universität München wechselte ich zur medizinischen Fakultät über und schloss nach vier Semestern an der Universität München mein vorklinisches Studium mit dem Physikum ab. Das erste klinische Semester studierte ich in Freiburg/Brsgr., ein weiteres folgte in Innsbruck. Die letzten vier medizinischen Semester verbrachte ich an der Universität München und beendete mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

